

氏 名	鈴木 悠午
所 属	システムデザイン研究科 システムデザイン専攻
学 位 の 種 類	博士（工学）
学 位 記 番 号	シス博 第 97 号
学位授与の日付	平成 29 年 9 月 22 日
課程・論文の別	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題名	高感度・迅速なマイクロ生化学分析デバイス用三次元構造反応場の開発
論文審査委員	主査 教授 楊 明 委員 准教授 金子 新 委員 教授 内山一美 委員 准教授 小方 聡

【論文の内容の要旨】

マイクロ生化学分析デバイスがウイルスの感染拡大予防手段として注目されている．対象となる生体分子の輸送やその分子認識を担う反応場の微小化によって，生体分子の拡散距離が短縮されるため，反応時間が短縮される．また，反応場に微細構造を二次元配列させることで比表面積が増大し検出感度が向上する．しかし，微小反応場の表面積が小さいことから，微細構造の二次元配列化による検出感度の向上には限界がある．更なる高感度化に向けて空間の高さ方向を活用した反応場の三次元構造化が求められている．しかし，反応場の作製には一般的に半導体プロセスが用いられており，三次元構造の作製ではプロセスが煩雑になりコストが増加する．

それに対して本研究では，低コストの作製法としてナノインプリント法とプレス加工法に着目し，プレートリーダー用ウェルに適用可能なマイクロピラー構造を有するフィルム積層型反応場を提案した．ナノインプリント法によりフィルム上にマイクロピラー構造を作製し，プレス加工法によりそのフィルムを打抜きマイクロメートルオーダーの間隔で積層させることで同構造体を作製した．また，同構造体に回転機構を設けることで，反応場の回転で発生する循環流によりフィルム間への生体分子輸送の促進化が可能となる．したがって，本提案の反応場によってマイクロ生化学分析デバイスの更なる高感度・迅速化が期待される．しかし，本提案の反応場の高感度・迅速化を達成するためには，検出感度・反応時間・生体分子輸送とピラー構造寸法及び回転速度の因果関係を明らかにし適切な構造寸法と回転速度に設定して反応場を設計する必要がある．

そこで本研究では，マイクロピラー構造を有するフィルム積層型反応場によるマイクロ生

化学分析デバイスの高感度・迅速化を目指して、本提案の反応場の実用性と最適設計を研究目的とした。本提案の反応場の最適設計を達成するために、検出感度・反応時間・生体分子輸送と反応場の微細構造寸法の因果関係を実験と生体分子輸送シミュレーションの両面から明らかにした。その知見から、適切な寸法のマイクロピラー構造を有するフィルム積層型反応場を開発し、実際の生化学分析における同反応場の有効性を検証した。また、フィルム積層型反応場における生体分子輸送に関わる物理因子を数式モデル化し、フィルム積層型反応場の検出感度・反応時間とその物理因子の因果関係を明確にすることでフィルム積層型反応場の設計指針を構築した。

本論文は以下の6章から構成されている。

1章では、当該研究分野における社会的背景から、マイクロ生化学分析デバイスの開発の現状と課題を述べ、本研究の目的と当該研究分野における本研究の位置づけ、本論文の構成を述べた。

2章では、生体分子輸送における拡散・表面相互作用に着目して、カーボンナノチューブピラー構造反応場の生体分子吸着量測定と粒子画像流速測定法によるマイクロピラー構造基板上におけるナノ粒子分布測定から、微小反応場の微細構造寸法による検出感度及び生体分子輸送への影響を検証した。生体分子の吸着量の増加と輸送時間の短縮には、反応場の表面積の増大に加えて、生体分子の拡散距離と反応場表面の表面電位を考慮した構造間距離の設定が必要であることを明らかにした。

3章では、対流・拡散・表面相互作用を含めた生体分子輸送のシミュレーションモデルの開発し、生体分子輸送に対する反応場の微細構造寸法の影響をシミュレーションにより検証した。生体分子の吸着量の増加と輸送時間の短縮には、2章の知見に加え構造間の流速分布を考慮した構造間距離の設定が必要であることを示した。また、輸送時間の経過とともに対流・拡散・表面相互作用の支配性が変化し、構造間の生体分子輸送において拡散が支配的になることを明らかにした。

4章では、構造寸法が数マイクロから数十マイクロメートルのマイクロピラー構造を有するフィルム積層型反応場の開発し、ヒト免疫グロブリンAの酵素免疫測定によって同反応場の生化学分析に対する有効性を検証した。フィルム積層型反応場を用いることで、従来の酵素免疫測定に比べ2倍の蛍光強度及び95%のインキュベーション時間の短縮が達成されることを示した。

5章では、フィルム積層型反応場の設計パラメータによる検出感度・反応時間への影響を実験とシミュレーションの両面から検証することで影響因子を明らかにした。また、フィルム積層型反応場の検出感度・反応時間と循環流量・拡散距離と対流距離の比を示す反応効率・比表面積の因果関係を数式モデル化により明確にした。更に、ピラー構造間距離を

50 ・m, フィルム間距離を 10 ・m, 回転速度を 1000 rpm 以上に設定し, 試薬量に合わせてフィルム枚数を増加させることで高感度・迅速化の両立が達成されることを示した.

6 章では, 本論文の総括を行い, 本研究における学術的・工業的価値, 今後の展望を示した.